

Historique du traitement hormonal substitutif de la ménopause

L'histoire mouvementée du traitement hormonal substitutif de la ménopause montre les limites des études d'observation et l'importance des essais contrôlés randomisés pour évaluer correctement le rapport bénéfices/risques d'un traitement en apparence parfaitement logique et donc très largement prescrit il y a encore peu de temps.

Philippe Chanson *

La date du 9 juillet 2002 restera probablement longtemps dans la mémoire de nombreux gynécologues, endocrinologues ou internistes, mais aussi dans celle de nombreuses femmes ménopausées. C'est en effet à cette date que le NIH (*National Institute of Health*), aux États-Unis, a annoncé à tous les médias américains que la grande étude prospective consacrée au traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, la *Women's Health Initiative* (WHI), était brutalement interrompue, trois ans avant son terme, parce que les résultats de l'analyse intermédiaire montraient que le rapport bénéfices/risques du traitement hormonal n'apparaissait plus comme favorable.¹

Pourtant, tout avait bien commencé et chacun, médecin, patiente, industriel, semblait y trouver son compte. En effet, alors que l'âge de la ménopause depuis l'Antiquité est invariablement de 51 ans en moyenne, l'espérance de

vie, en particulier des femmes, s'est considérablement allongée. La plupart des femmes vivent plus d'un tiers de leur vie après la ménopause, et quand on connaît le rôle physiologique majeur joué par les œstrogènes et la progestérone au cours des années de reproduction de la femme, les conséquences de leur absence, après la ménopause, ont pris progressivement une importance croissante. Toute une série de symptômes désagréables (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur) sont attribués à la ménopause et sont susceptibles d'altérer la qualité de vie. C'est aussi après la ménopause que les femmes, jusque-là protégées de différentes pathologies médicales chroniques, comme l'ostéoporose ou les maladies coronaires, certains cancers ou la démence, se mettent à les développer.

Comme le début de ces symptômes et l'augmentation des risques sont associés à la diminution des concentrations

* Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. Courriel : philippe.chanson@bct.ap-hop-paris.fr

d'œstrogènes, il n'est pas surprenant qu'un traitement hormonal de substitution, comparable à ce qui est donné par les endocrinologues lorsqu'ils observent une insuffisance hormonale, ait été proposé, à titre symptomatique mais aussi préventif. Cela a donc conduit les médecins à prescrire des œstrogènes dès les années 1950. Vingt ans plus tard, en 1975, le traitement hormonal substitutif faisait partie des 5 premières prescriptions aux États-Unis.²

LA SYNTHÈSE DES ŒSTROGÈNES

C'est en 1920 qu'Allen et Doisey ont réalisé la première synthèse chimique d'une forme d'œstrogène, appelée œstrone, à partir de l'urine de femmes enceintes. Cette découverte a stimulé les chercheurs américains et européens qui ont essayé d'obtenir une hormone moins coûteuse et plus facilement disponible. Aux États-Unis, le di-éthylstilbestrol, qui est une forme synthétique d'œstrogène, a été largement utilisé. Plus tard, en 1943, les œstrogènes obtenus à partir d'urine de jument gestante, appelés « œstrogènes conjugués équins » ont été mis à disposition. Le produit, distribué sous le nom de Prémarin (pour *pregnant mares urine*), était bon marché, facile à administrer et avait peu d'effets secondaires.³

Parallèlement, en Europe, en 1928, est développée une forme injectable d'œstrogène, le Progynon, dérivé du placenta humain. D'autres formes d'œstrogènes sont ensuite synthétisées : l'estradiol-17 β en 1933 (sous le nom de Progynova) puis l'œstrogène synthétique oral, éthinyles-tradiol, réservé à la contraception orale.

CE QUI EST NOUVEAU

- ➡ Le traitement hormonal substitutif de la ménopause ne peut plus être universel, l'histoire nous l'a appris.
- ➡ Il ne prévient pas le risque cardio-vasculaire, comme le laissaient penser les études de cohorte, observationnelles. Les études épidémiologiques prospectives randomisées ont permis de conclure qu'il pouvait même le majorer un peu.
- ➡ Les études randomisées contre placebo prospectives sont irremplaçables. Les études d'observation, surtout si elles sont basées sur la conviction des médecins et des patients, majorent les bénéfices et minorent les risques.
- ➡ Un traitement aussi répandu que le THS ne peut plus être prescrit à titre systématique : il faut, pour chaque patiente, analyser les antécédents et évaluer le bénéfice potentiel que l'on tire du traitement en termes de syndrome climatérique. Le médecin et la femme doivent choisir, en connaissance de cause, si le traitement est indiqué dans son cas particulier.
- ➡ Enfin, la durée du THS doit être limitée.

UNE EFFICACITÉ DEMONTRÉE, RELAYÉE PAR UN ÉNORME SUCCÈS DE LIBRAIRIE

Dès 1930, les bénéfices des œstrogènes chez les femmes ménopausées ont été démontrés : traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause, amélioration de la trophicité vaginale et effets bénéfiques sur l'ostéoporose. Le marché et la prescription des œstrogènes se sont donc considérablement élargis.

Mais, c'est surtout le livre de Robert Wilson, publié en 1966 et intitulé *Feminine for ever* qui a influencé de façon considérable l'utilisation des œstrogènes. Dans ce livre, si la ménopause était présentée comme une maladie... elle était heureusement curable ! Après la publication du livre, les ventes d'œstrogènes ont augmenté de 400 % entre 1966 et 1975. En 1975, le traitement hormonal substitutif faisait partie du « top 5 » des médicaments prescrits aux États-Unis. Six millions de femmes américaines environ utilisaient régulièrement les œstrogènes à cette époque.³ En France, ils sont disponibles depuis 1960.

EN 1975, LES PROGESTATIFS SONT ASSOCIÉS POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Cette prescription « tous azimuts » d'œstrogènes a néanmoins subi un premier coup d'arrêt, en 1975, avec la publication dans le très célèbre *New England Journal of Medicine* de deux articles⁴ établissant le risque de voir se développer, sous œstrogènes continus, un cancer de l'endomètre. Heureusement, la parade a vite été trouvée : la prescription associée de progestatifs fait quasiment disparaître ce risque. L'acétate de médroxyprogestérone devient alors rapidement le progestatif de référence aux États-Unis. C'est à ce moment-là que s'ouvre l'âge d'or du traitement hormonal substitutif qui combine maintenant œstrogènes et progestatifs.

LES ANNÉES 1980-1990 : LE TOUT THS

Les années 1980-1990 voient confirmer l'effet préventif du traitement hormonal sur les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose et la démence ! Durant ces deux décennies, l'idée selon laquelle c'est la carence en œstrogènes qui est responsable, après la ménopause, de l'augmentation du risque cardio-vasculaire (qui rattrape celui des hommes), de l'augmentation du risque d'ostéoporose et de l'apparition de la démence, fait, petit à petit, son chemin. Alors qu'il s'agit avant tout d'une association... c'est à une relation de cause à effet que, progressivement, tout le monde fait référence... ce d'autant que l'insuffisance ovarienne chez des femmes plus jeunes conduit, elle aussi, à des effets voisins sur la paroi artérielle ou l'os !

Parallèlement, durant ces années, sont publiées plusieurs études épidémiologiques d'observation de cohorte, où les

taux de complications survenues dans un groupe de femmes ménopausées sous THS sont comparés à ceux d'un groupe de femmes ménopausées non traitées. Des études cas-témoins sont également réalisées : on y compare le taux de traitement par THS de femmes ménopausées ayant eu des accidents coronariens ou des fractures et de femmes appariées n'en ayant pas fait, ce qui permet de dégager un risque relatif lié au traitement hormonal. Les résultats sont alors concordants : le THS est associé à une prévention de l'ostéoporose, à une protection cardio-vasculaire, à une diminution du risque du cancer du côlon et à une diminution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer.⁵ Certes, les risques de cancer du sein, de cholécystite, ou encore d'accidents veineux thrombo-emboliques sont augmentés... mais chacun a aussi la conviction que la qualité de vie, essentiellement via la diminution des bouffées de chaleur, est meilleure sous traitement. À ce stade, la balance bénéfices/risques, essentiellement emportée par la conviction que le traitement hormonal diminue le risque cardio-vasculaire (diminution de 35 à 55 % du risque coronarien d'après les études transversales) est en faveur du THS.

Aussi, à condition d'avoir respecté les contre-indications (antécédents de cancer du sein, antécédents veineux), à la fin des années 1990, toute femme ménopausée se devait d'être traitée par traitement hormonal substitutif... au risque, sinon, que son médecin passe pour un « ringard » ou, même, se voie reprocher de ne pas donner « toutes ses chances » à ses patientes ! Et la promotion de l'industrie pharmaceutique, impliquée dans le THS, n'est pas non plus innocente dans la diffusion de ce message un peu simpliste³ auquel, il faut le reconnaître, tout le monde croyait !

En France et dans d'autres pays d'Europe, un courant fort s'est développé durant toutes ces années, celui du traitement œstrogénique par voie percutanée permettant de court-circuiter la circulation porte après prise orale. Il repose sur quelques données expérimentales et épidémiologiques (très peu, il est vrai) et, là encore, sur une intime conviction, celle que le premier passage hépatique après administration orale des œstrogènes est associé à certains des effets secondaires du THS (en particulier veineux, thrombotiques ou métaboliques)... auxquels l'administration transdermique (patch ou gel de 17 β -estradiol) ou intramusculaire (œstrogènes estérifiés) n'exposerait pas. Cela relativise d'autant plus le risque général associé au THS.

PREMIER COUP DE TONNERRE DANS CE CIEL LIMPE : LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE HERS !

Suite aux publications concernant les études d'observation, et afin d'en confirmer les résultats de manière plus rigoureuse, le NIH met en place, dans les années 1990, des études randomisées contre placebo. Et le premier coup d'arrêt réellement sérieux au dogme de l'effet protecteur cardio-vasculaire des œstrogènes et à la prescription « tous

azimuts » du THS est porté, en 1998, par la publication des résultats de l'étude HERS (*Heart Estrogen/Progestin Replacement Study*), première étude randomisée analysant l'effet du THS, sous forme d'œstrogènes conjugués équinés associés à l'acétate de médroxyprogestérone, comparé à celui d'un placebo, chez les femmes ayant déjà eu un événement coronarien (essai de prévention secondaire).⁶ Alors qu'on attendait une diminution de moitié du risque d'événement coronarien secondaire, les promoteurs de cette étude ont eu la surprise de voir qu'après 4,1 années de suivi, les femmes sous THS, non seulement n'avaient pas eu moins d'événements coronariens que les femmes traitées par placebo, mais en avait même peut-être eu un peu plus la première année ! Même si cette étude n'était pas indemne de critiques méthodologiques, elle a semé un trouble considérable dans les esprits. Les auteurs, les éditorialistes n'ont d'ailleurs pas manqué à cette occasion de souligner la valeur irremplaçable des études randomisées plutôt que des études d'observation... avant de tirer des conclusions définitives.

Pour la première fois, l'existence d'un effet délétère prothrombotique et pro-inflammatoire précoce du traitement hormonal était suggérée. On s'est alors dit qu'en attendant un peu, cet effet délétère précoce serait contrebalancé ensuite par l'effet favorable des œstrogènes bien connu sur les paramètres lipidiques ou sur l'athérome. Mais la publication ultérieure des résultats, à plus long terme, de l'étude HERS (HERS II) n'a pas confirmé cet espoir⁷ et plusieurs études prospectives (étude ERA [*Estrogen Replacement : an Atherosclerosis trial*] ; étude WEST [*Women Estrogen for Stroke Trial*]) portant sur des effectifs plus faibles, sont venues, dans les années suivantes, confirmer cette absence d'efficacité du THS en prévention secondaire.

EN 2002, L'ÉTUDE WHI BOULEVERSE LE RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES DU THS

La confirmation magistrale de cette absence d'effet protecteur vasculaire du traitement hormonal est venue, en juillet 2002, de la publication anticipée des résultats de l'étude WHI où, cette fois, un tirage au sort avait séparé, chez des femmes ménopausées, celles recevant un THS et celles recevant un placebo.¹ Il s'agissait d'une étude réalisée en prévention primaire chez des femmes, a priori indemnes de pathologie cardio-vasculaire au moment de l'inclusion. Le nombre de femmes incluses était impressionnant (plus de 16 000). Leur âge allait de 50 à 79 ans. L'étude fut arrêtée plus tôt que prévu (après 5,2 années au lieu des 8,5 années initialement prévues pour le suivi) du fait d'une augmentation de l'incidence des cancers du sein dans le groupe THS. Surtout, le comité scientifique de cette étude a considéré que les risques (cancer du sein, coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) dépassaient les

Traitement hormonal substitutif : comment expliquer les apparentes contradictions entre les études ?

Les premiers grands essais contrôlés randomisés (ECR) concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) en prévention primaire ont apporté des résultats en apparence contradiction avec ceux des études épidémiologiques plus anciennes. Ils posent la question de la cohérence de l'ensemble de ces résultats dans une approche critique des données factuelles, qui ne peut se contenter de grilles de lecture simplistes reposant sur une hiérarchie de niveaux de preuves établie une fois pour toutes.

ESSAIS CONTRÔLÉS RANDOMISÉS ET ÉTUDES D'OBSERVATION : UNE COHÉRENCE HABITUELLE

Benson *et al.*¹ ont fait une recherche systématique, tout d'abord, des « études observationnelles » 1985-1998 qui comparaient au moins 2 modalités de traitement entre des groupes supposés semblables, puis des « essais contrôlés randomisés » correspondant à ces modalités de traitement. Dans 19 situations thérapeutiques différentes, étudiées dans 136 études (53 études observationnelles contre 83 essais contrôlés randomisés), ils ont constaté un recouvrement des intervalles de confiance (IC) à 95 % des estimations des effets moyens des études épidémiologiques contre les essais contrôlés randomisés, sauf dans 2 cas, où les effets combinés estimés des études observationnelles se situaient en dehors de l'IC à 95 % de celui des essais contrôlés randomisés correspondants.

Dans le cas spécifique du THS, une telle cohérence globale des résultats est retrouvée pour la plupart des effets - mammaires,

osseux, digestifs (cancer du côlon), thromboemboliques veineux et cérébro-vasculaires - entre les résultats des études observationnelles et ceux des essais contrôlés randomisés. Ce n'est que pour l'effet coronaire que l'effet protecteur retrouvé dans les études épidémiologiques n'est plus retrouvé dans les essais contrôlés randomisés publiés ces dernières années, avec pour conséquence, cependant, de modifier totalement la vision globale de la balance risque-bénéfice du THS.

Analyse des discordances apparentes

Grodstein *et al.*,² reprenant les discordances observées dans le cas du THS, soulignent la différence majeure dans les populations étudiées dans les essais contrôlés randomisés par rapport à celles des études d'observation et proposent 2 sources, méthodologiques et biologiques, à ces différences de résultats.

♦ Différences de nature méthodologique

Biais du « sujet bien portant » : de nombreux auteurs ont montré, dans les études d'observation, que les femmes utilisant un THS étaient différentes des femmes ne l'utilisant pas. Ces différences peuvent, à elles seules, expliquer tout ou partie de l'effet « meilleure santé » des femmes utilisatrices. Le défaut d'ajustement sur le statut socio-économique a pu largement biaiser, dans certaines études, l'estimation de l'impact coronaire du THS, alors que la randomisation dans les essais contrôlés randomisés assure a priori une comparabilité des groupes « traité » et « non traité ».

Biais d'adhésion au traitement : la prise régulière et consciencieuse d'un THS peut traduire

un souci personnel de protection de sa santé, qui peut ne pas être limité au traitement, témoin de facteurs de confusion mal définis. Dans les essais contrôlés randomisés relevant du domaine cardio-vasculaire, il a pu être montré que les sujets qui suivaient scrupuleusement leur traitement, même s'ils appartenaient au groupe placebo, avaient un effet estimé différent de ceux qui suivaient mal leur traitement : l'exemple le plus célèbre est le *Coronary Drug Project* publié en 1980, montrant qu'un traitement placebo bien suivi était aussi efficace en termes de mortalité que le traitement hypolipémiant.³

Décompte incomplet des événements précoces : la gestion parfois très complexe des données et des événements dans les très grandes études de cohorte peut créer des distorsions temporelles dans l'évaluation des durées d'exposition et le décompte des événements survenus entre 2 périodes de suivi ; ainsi, la survenue d'un événement cardio-vasculaire avant la première visite de suivi enregistrant l'exposition a pu, dans certaines études, ne pas être comptabilisée dans le groupe traité, même si la femme était déjà sous traitement au moment de l'événement. Dans le cas d'événements rares, le risque est alors de biaiser l'effet du THS vers un effet protecteur cardio-vasculaire.

Une autre source de biais possible concerne les critères d'inclusion : inclure dans une cohorte des femmes déjà traitées écarte celles qui ont été traitées antérieurement et qui ont eu rapidement un événement sous THS pour ne retenir que des femmes l'ayant toléré. Dans l'hypothèse où le THS favoriserait les événements précoces,

bénéfices (fracture du col, réduction du cancer du côlon). En effet, alors que dans l'étude HERS, le THS au long cours ne diminuait pas le risque de maladie coronaire, l'étude WHI semblait, au contraire, mettre en évidence une augmentation du risque de près de 30 %, cette augmentation persistant pendant les 6 années de suivi.

Même si les risques absolus sont minimes, même s'il ne s'agissait pas réellement d'une étude en prévention primaire (puisque le risque cardio-vasculaire objectif de ces femmes était non négligeable compte tenu de la fré-

quence de l'obésité, du tabagisme et de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie ou du diabète dans cette population), l'étude WHI a eu le mérite de remettre en question un dogme bien établi, accepté par tous, celui de la prévention du risque cardio-vasculaire.

D'autres études de prévention primaire ou secondaire ont, durant ces deux dernières années, confirmé l'absence d'effet protecteur cardio-vasculaire (études ESPRIT [*Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial*, Papsworth Heart Atherosclerosis], Wellart ([*Women Estrogen-Progestin*

les femmes déjà traitées à l'inclusion ont a priori une plus faible probabilité de survenue d'un tel événement, majorant l'effet bénéfique apparent du THS.

♦ Différences de nature biologique

Les caractéristiques des femmes étudiées dans les essais contrôlés randomisés apparaissent très différentes de celles des femmes suivies dans les études d'observation, notamment la *Nurses' Health Study* (NHS), une des principales sources de données épidémiologiques en ce domaine.

Âge à l'inclusion et index de masse corporelle (IMC) : la moyenne d'âge des femmes incluses dans la WHI, quel que soit le bras de traitement étudié, ou dans l'étude HERS, était de 63 ans et 67 ans, respectivement, alors que les âges à l'inclusion des femmes de la NHS étaient de 30 à 55 ans. De même, l'IMC était en moyenne de 28,5 kg/m² dans l'étude WHI contre 24,3 dans la NHS. Les femmes des essais contrôlés randomisés publiés, globalement plus âgées et en surpoids, ont, selon toute vraisemblance, des profils de risque cardio-vasculaire différents. Les techniques d'ajustement statistiques ne peuvent qu'avec prudence et imparfaitement pallier ce défaut de comparabilité et restituer des niveaux de risque à âge plus jeune et IMC plus bas.

Modalités du THS (délai avant traitement, nature et durée du traitement) : le délai depuis la ménopause avant prise de THS est un autre facteur tout aussi déterminant sur l'état vasculaire des femmes, si on postule que le traitement aurait un effet d'autant plus efficace qu'instauré dans un délai proche de la ménopause. Or, ce délai est d'environ 2 ans dans la NHS et de plus de 10 ans dans les trois essais contrôlés randomisés publiés.

Les traitements analysés dans les essais contrôlés randomisés sont des traitements combinés associant œstrogènes combinés équins seuls ou associés à l'acétate de méthoxyprogestérone. Il n'apparaît pas que ces modalités diffèrent fortement des modalités des THS dans les études épidémiologiques des pays concernés. Par contre, même si les résultats observés pointent vers un effet différentiel vis-à-vis du risque cardio-vasculaire entre « œstrogènes seuls » contre « œstrogènes + progestatifs », il convient de noter ici la nécessité d'études complémentaires concernant les effets plus spécifiques éventuels des modalités thérapeutiques couramment utilisées en France et dans d'autres pays européens, touchant tant la nature des œstrogènes et des progestatifs utilisés que leurs dosages respectifs et leur séquence.

CONCLUSION

Au total, le praticien doit se méfier des effets d'annonce, qui ne sauraient guider qu'une pratique angoissée et guère « *evidence-based* ». Les apparentes contradictions, limitées en fait, sont là pour forcer la réflexion et remettre en cause des idées reçues, point de démarrage de toute démarche scientifiquement fondée. Plus pragmatiquement, devant toute publication médicale, il convient de se poser 2 questions : « Les résultats rapportés sont-ils fiables et, si oui, quelle en est l'utilité dans ma pratique quotidienne, c'est-à-dire : les résultats observés concernent-ils les patients que je vois ? Ces 2 questions renvoient aux classiques notions de validités interne et externe. Les études épidémiologiques sont exposées à des biais multiples que les essais contrôlés

randomisés permettent en théorie de limiter. Cependant, les grands essais sur le long terme en prévention primaire sont lourds et difficiles et imposent des choix et des compromis, notamment une sélection particulière de patients, limite importante de leur validité externe. Ce filtre, nécessaire, génère par lui-même quelques effets déformants et simplificateurs, qu'il faut savoir repérer et analyser dans une démarche d'objectivation qui ne saurait être bardée de certitudes.

Cette discordance, somme toute limitée, pointe notre absence de données objectives concernant l'impact sur le plan cardio-vasculaire d'un THS administré dans les années qui suivent une ménopause naturelle ou artificielle en fonction de ses diverses modalités de prescription et de sa durée, imposant, dans l'état actuel de nos connaissances, une extrême réserve pour toute prescription prolongée.

Jean Christophe Thalabard*,** ,
Geneviève Plu-Bureau*,**

* Endocrinologie-médecine de la reproduction,
** Unité de recherche clinique, hôpital Necker,
75743 Paris Cedex 15.

Courriel : jean-christophe.thalabard@nck.ap-hop-paris.fr

1. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1878-86.
2. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 645-50.
3. Anonymous. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 1038-41.
4. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002 ; 359 : 248-52.

L'auteur n'a pas déclaré de conflits d'intérêt.

Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial)).

D'autres certitudes, pourtant bien ancrées, ont également été sérieusement remises en question en 2002, en 2003 et en 2004 par les résultats de la WHI : le traitement hormonal substitutif ne semble pas, contrairement à ce que l'on pensait, prévenir la détérioration cognitive chez les femmes de plus de 65 ans. Dans certaines études, il semblerait même que l'incidence des démences soit supérieure chez les femmes traitées par THS, peut-être parce que les accidents vasculaires cérébraux seraient plus fréquents !

Et la qualité de vie ? Tout le monde s'accorde à penser que le THS est le meilleur traitement des bouffées de chaleur, qu'il améliore l'atrophie de la muqueuse vaginale et la sexualité. Pourtant, évalué de façon objective par les échelles de qualité de vie, dans WHI, le THS ne semble pas non plus associé à une amélioration de la qualité de vie ou plus exactement, l'effet sur la qualité de vie est surtout net chez les femmes qui sont très gênées par leurs bouffées de chaleur, c'est-à-dire finalement surtout dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause et chez certaines femmes seulement.

AVANTAGES ET RISQUES DES ŒSTROGÈNES PERCUTANÉS ET DES PROGESTATIFS SE PRÉCISENT EN 2003

L'année 2003 a vu la publication de 2 études importantes. La *Million Women Study*, étude britannique transversale portant sur un million de femmes ménopausées traitées par THS, confirme le risque de cancer du sein induit par le THS, et souligne que ce risque est le même quelle que soit la voie d'administration, orale ou percutanée des œstrogènes.⁸ Surtout, elle confirme une notion déjà évoquée en 2000 par Schairer *et al.*⁹ : les progestatifs associés aux œstrogènes auraient une part de responsabilité dans cet effet sur le sein. Cependant, et c'est là le mérite de l'équipe de P.Y. Scarabin de l'avoir démontré, si les œstrogènes percutanés exposent, comme les œstrogènes oraux, au même risque de cancer du sein, ils ne semblent pas être associés à un risque d'accidents veineux thrombo-emboliques contrairement aux œstrogènes donnés par voie orale.¹⁰ Reste donc maintenant à savoir si les œstrogènes percutanés exposent ou non au même risque coronaire que les œstrogènes administrés par voie orale. Faute d'une étude prospective randomisée contre placebo, il est malheureusement impossible de répondre à cette question. Une étude d'observation cas-témoins ne le permettrait probablement pas, puisqu'on a vu (*v. encadré*) que, dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire, les résultats des études transversales n'ont pas été confirmés par ceux des études randomisées, probablement en grande partie, parce que, consciemment ou inconsciemment, les méde-

POUR LA PRATIQUE

- ➔ On a longtemps pensé qu'en traitant les femmes ménopausées avec des œstrogènes, on préviendrait l'ostéoporose, le déclin cognitif et le risque cardio-vasculaire.
- ➔ À la fin des années 1990 et au début des années 2000, les résultats d'études prospectives randomisées contre placebo ont confirmé les résultats des études transversales concernant les bénéfices et les risques du THS pour ce qui concernait la prévention de l'ostéoporose et le risque fracturaire, une certaine protection vis-à-vis du cancer du côlon, une augmentation du risque de cancer du sein et d'accidents veineux thrombo-emboliques ainsi que de problèmes vésiculaires (lithiases biliaires, cholestyrite, cholécystectomies).
- ➔ En revanche, ces études prospectives randomisées contre placebo n'ont pas confirmé la protection cardio-vasculaire susceptible, selon les études d'observation, d'être conférée par le THS. Elles n'ont pas non plus confirmé la prévention du déclin cognitif ni les effets majeurs du THS sur la qualité de vie (qui concernent surtout les patientes dont la qualité de vie est altérée par les bouffées de chaleur).
- ➔ Les discordances entre les études d'observation et les études randomisées sont probablement liées en grande partie à des biais méthodologiques. Intuitivement, les médecins prescrivaient plus souvent le THS à des femmes en meilleure santé et ayant moins de facteurs de risque vasculaire... ce qui explique qu'elles semblaient avoir moins d'accidents cardiaques et vasculaires sous THS.

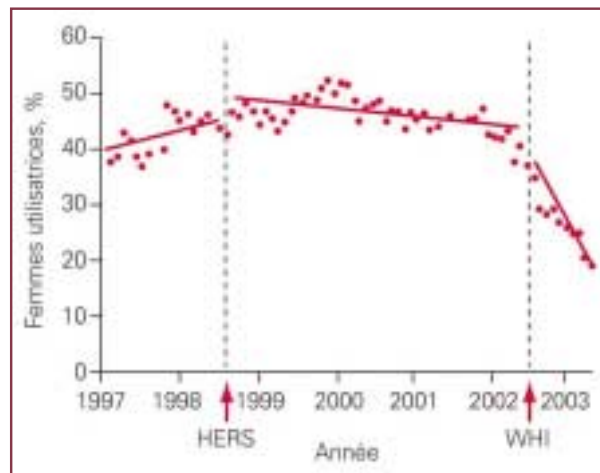


Figure Évolution de la prescription de THS aux États-Unis avant la publication de HERS, entre la publication de HERS et celle de WHI puis après la publication de WHI.

cins prescrivait le traitement hormonal substitutif aux femmes ayant moins de facteurs de risque coronaire ou vasculaire, faisant plus d'exercice physique, moins en surpoids et de milieu socioprofessionnel supérieur... !

La publication récente¹¹ des résultats de la cohorte française E3N-EPIC est aussi intéressante pour ce qui concerne l'effet délétère éventuel des progestatifs. En effet, dans cette cohorte qui a concerné plus de 54 000 femmes ménopausées, mises sous THS à l'âge moyen de 52 ans, 948 cancers du sein invasifs ont été diagnostiqués dans les 5 à 6 années de suivi. Le risque de cancer du sein des utilisatrices d'œstrogènes seuls n'est pas différent de celui des non-utilisatrices de THS (risque relatif [RR] : 1,1 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,8 à 1,6) alors qu'il est augmenté chez les utilisatrices d'œstrogènes combinés aux progestatifs oraux (RR : 1,3 ; IC à 95 % : 1,1 à 1,5). Surtout, le risque semble significativement supérieur lorsque le traitement contenait des progestatifs synthétiques par rapport à celui des femmes prenant de la progestérone micronisée (RR : 1,4 ; IC à 95 % : 1,2 à 1,7 contre RR : 0,9 ; IC à 95 % : 0,7 à 1,2 par rapport aux non-utilisatrices). Lorsque les œstrogènes sont combinés à des progestatifs synthétiques, le risque de cancer du sein est identique quand ils sont administrés par voie orale ou quand ils le sont par voie percutanée. Avant de conclure qu'il est préférable d'utiliser la progestérone naturelle plutôt que les progestatifs, d'autres études sont néanmoins nécessaires.

QUEL A ÉTÉ L'EFFET DE L'ANNONCE DE TOUS CES RÉSULTATS SUR LA PRESCRIPTION DU THS ?

Aux États-Unis, la prescription du traitement hormonal substitutif, en progression continue depuis les années 1980, s'est stabilisée en 1998 (année de publication de

HERS) et a chuté après 2002 (année de publication de WHI) [v. figure].

En France, une enquête effectuée par la SOFRES en mars 2004 sur un échantillon représentatif de plus de 1 000 femmes âgées de 45 à 70 ans, dont 70 % étaient ménopausées montre qu'un quart des femmes prenaient un THS au moment de l'enquête et qu'un tiers environ en avaient pris antérieurement. Sur les 261 femmes qui prenaient un THS en décembre 2003, 28,7 % l'avaient arrêté temporairement ou définitivement. Les conseils du médecin, les informations données par les médias, la peur d'un cancer avaient été les raisons les plus fréquentes de cet arrêt. Environ une femme sur 4 avait repris le traitement, le plus souvent en raison de la réapparition des troubles de la ménopause. Parmi les femmes non ménopausées, celles qui avaient l'intention de prendre ou de ne pas prendre un traitement hormonal étaient en proportion égale, environ 45 %. Dix pour cent étaient hésitantes. C'est essentiellement par les médias que les femmes disaient avoir eu connaissance des études sur le THS. Seules 51 % des femmes considéraient avoir été suffisamment informées.

CONCLUSION

L'histoire tourmentée du traitement hormonal substitutif de la ménopause a eu au moins un mérite, celui de montrer une fois de plus, combien, en médecine, les certitudes sont fragiles. Elle démontre que la conviction ne doit jamais prendre le pas sur la démonstration scientifique.* ■

** Des recommandations récentes concernant la mise en route et l'arrêt du THS et prenant en compte l'ensemble des études publiées ont été récemment proposées par l'Afssaps et l'Anaes. Elles sont disponibles à l'adresse suivante :*

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/th/s/sommaire.htm>

RÉFÉRENCES

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.
2. Ramirez MP, Haas S. Hormone replacement therapy for women: the benefits, risks, and considerations for use in 2003. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003 ; 10 : 400-18.
3. Coney S. The menopause industry: how the medical establishment exploits women. Underhouse, Almeida, CA, 1994.
4. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 1167-70.
5. Grady D, Rubin SM, Petitti DB *et al.* Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 1016-37.
6. Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 ; 288 : 49-57.
8. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-27.
9. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk [see comments]. *JAMA* 2000 ; 283 : 485-91.
10. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 ; 362 : 428-32.
11. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2004 ; 18 (on line).

L'auteur n'a pas déclaré de conflits d'intérêt

SUMMARY Historical perspective of hormone replacement therapy

Clinical manifestations of menopause are partly related to estrogen deficiency. Estrogen replacement was long believed to reverse not only climacteric symptoms but also other chronic conditions associated with menopause such as osteoporosis, cognitive disorders or cardiovascular risk. However, it rapidly became obvious that hormone replacement therapy (HRT) was also associated with an increased risk of breast cancer and venous thrombo-embolic events. Until the end of the 1990's, based on cohort studies, HRT was thought to prevent cardiovascular complications of atherosclerosis. Risk/benefit ratio was thus considered as in favor of HRT, explaining its very wide prescription, after specific contra-indications have been ruled out. In 1998, the publication of HERS, the first randomized controlled study evaluating the effects of HRT in secondary cardiovascular prevention, allowed the scientific community to be conscious of the fact that HRT, not only did not prevent cardiovascular risk but also, probably, aggravated it. In 2002, the premature interruption of WHI study, by confirming that this was also true for primary prevention, has profoundly altered the common beliefs about HRT. Indeed, if HRT was associated with an increased cardiovascular risk, the benefits/risks ratio became unfavorable. Since that time, less women are treated and some of them have stopped their HRT. Recent recommendations have been published about indications of HRT, mainly based on the presence of climacteric symptoms. The potential interest of transdermic route for administration of estrogens needs to be confirmed. The potential deleterious effect of progestins needs to be explored. The difficult story of HRT had, at least, the merit to show, one more time, that in medicine, scientific evidence is always better than beliefs.

Rev Prat 2005 ; 55 : 369-75

RÉSUMÉ Historique du traitement hormonal substitutif de la ménopause

On a longtemps pensé qu'en traitant les femmes ménopausées par les œstrogènes, non seulement on ferait disparaître les manifestations climactériques, mais aussi on corrigerait les autres pathologies chroniques apparaissant chez la femme à cette période : ostéoporose, troubles cognitifs, risque cardio-vasculaire. Cependant, il est rapidement devenu évident que le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause était associé à une augmentation faible du risque de cancer du sein et d'accidents veineux thrombo-emboliques. Jusqu'à la fin des années 1990, il paraissait clair, au vu des études de cohorte que le THS prévenait l'apparition des complications cardio-vasculaires de l'athérosclérose. Le rapport bénéfices/risques semblait donc favorable, faisant recommander le THS chez toute femme ménopausée, en l'absence de contre-indications. Il a fallu la publication de l'étude HERS, première publication d'une étude prospective randomisée contre placebo, en 1998, pour prendre conscience que le THS ne prévenait pas le risque cardio-vasculaire, voire l'augmentait en prévention secondaire. Et, en 2002, l'interruption prématurée de l'étude WHI, en confirmant que cela était vrai aussi en prévention primaire, a ébranlé les convictions concernant le THS : s'il exposait à un risque cardio-vasculaire plutôt qu'à une protection, son rapport bénéfices/risques s'inversait. Depuis cette époque, moins de femmes sont traitées et un certain nombre ont arrêté le traitement. Des recommandations plus raisonnables concernant la mise en route du traitement, surtout conditionnée par l'importance du syndrome climactérique, en particulier des bouffées de chaleur, ont été proposées. L'intérêt potentiel du traitement percutané doit être confirmé et le rôle potentiellement délétère des progestatifs doit être précisé. L'histoire tourmentée du traitement substitutif de la ménopause a eu au moins un mérite, celui de montrer une fois de plus, combien, en médecine, les certitudes sont fragiles. Elle démontre que la conviction ne doit jamais prendre le pas sur la démonstration scientifique.